

© Вельков В.В., 2014

В.В. Вельков

НОВЫЕ РЕНАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ НЕОНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ: ЦИСТАТИН С И NGAL*

ЗАО «ДИАКОН», г. Пущино, Московская область, РФ

Velkov V.V.

NEW RENAL BIOMARKERS FOR NEONATOLOGY AND PEDIATRICS: CYSTATIN C AND NGAL

Public Company «DIAKON», Pushchino, Moscow region, Russia

Краткий обзор, посвященный применению новых маркеров – цистатина С и NGAL – для ранней дифференциальной диагностики гломерулярной и тубулярной дисфункции у неонатальных и педиатрических пациентов. Особо рассматриваются преимущества этих маркеров и подчеркивается, что их диагностические характеристики у новорожденных мало зависят от гестационного возраста и веса при рождении и отражают ренальную функцию плода, а не матери, так как не проходят через плаценту. После одного года жизни уровни цистатина С в крови практически не изменяются и не зависят ни от веса, ни от пола, в связи с чем цистатин С принято считать «идеальным» педиатрическим маркером. Уровни NGAL в моче отражают тубулярную дисфункцию и повышаются в течение 2 ч после начала развития острого повреждения почек (ОПП) любой этиологии. В целом, при применении для неонатальных и педиатрических пациентов: 1) измерение уровней цистатина С в крови и в моче обеспечивает дифференциальную диагностику гломерулярной и тубулярной дисфункции; 2) однократное измерение уровней цистатина С в крови позволяет по специальным формулам рассчитывать значения скорости клубочковой фильтрации; 3) измерение уровней NGAL в моче и в крови позволяет выявлять раннее развитие ОПП.

Ключевые слова: новорожденные, дети, ренальная дисфункция, маркеры, цистатин С, NGAL.

The brief review regarding the usage of new markers: cystatin C and NGAL for early differential diagnostics of glomerular and tubular dysfunction in neonatal and pediatric patients. The advantages of these markers are especially reviewed with the attention to their diagnostic characteristics in newborns which are low dependent on gestation age, birth weight and reflect the renal function of newborn, but not renal function of mother because these markers do not cross placenta. After one year of life the Cystatin C levels practically are not changing and not depending of weight and gender, that is why Cystatin C is considered as «ideal» pediatric marker. The levels of NGAL in urine reflect the tubular dysfunction and are increasing during two hours after initiation of development of acute kidney injury (AKI) of any etiology. In general, the usage for the diagnostics of neonatal and pediatric patients is as follows: 1) measurement of Cystatin C levels in blood and in urine provide the differential diagnostics of glomerular and tubular dysfunction; 2) single measurement of Cystatin C level in blood make it possible to calculate the Glomerular Filtration Rate according to the special equations;

*Автор считает своей приятной обязанностью поблагодарить О.И. Резникову (ЗАО «ДИАКОН») за помощь в работе над текстом.

Контактная информация:

Вельков Василий Васильевич – к.м.н.,

ЗАО «ДИАКОН»

Адрес: Россия, 142290 г. Пущино, Московская обл., ул. Грузовая, 1А

Тел.: (495) 980-63-39; 980-63-38,

Е-mail: vvv@diakonlab.ru

Статья поступила 25.12.14,

принята к печати 28.01.15.

Contact information:

Vel'kov Vasilij Vasilyevich – Ph.D.,

Public Company «Diakon»

Address: Russia 142290 Moscow oblast, Pushchino, Gruzovaya street, 1A

Tel.: (495) 980-63-39; 980-63-38,

Е-mail: vvv@diakonlab.ru

Received on Dec. 25, 2014;

submitted for publication on Jan. 28, 2015.

3) measurement of NGAL levels in urine and blood provide the early diagnostics of AKI development.

Key words: neonatal, pediatric, renal disfunction, markers, cystatin C, NGAL.

Насколько надежен креатинин?

Креатинин – традиционный биомаркер патологии почек. Насколько он надежен для оценки ренальной дисфункции, в особенности у новорожденных и у детей? Во-первых, несмотря на то, что креатинин, как известно, полностью фильтруется в клубочках, скорость фильтрации, рассчитываемая по значениям его концентрации, может не отражать реальную эффективность ренальной функции почек, так как он активно секретируется проксимальными канальцами. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) фракция креатинина, секретируемого канальцами, возрастает, что приводит к завышению истинных значений СКФ на 10–40% по сравнению с теми, которые определяются с помощью клиренса экзогенных маркеров (инулин, иогексол и др.) [1]. В итоге, измеряемый клиренс креатинина может не отражать истинную СКФ. Во-вторых, результат измерения концентрации креатинина зависит от методов определения (Яффе или энзиматического), сильно отличающихся по своей точности. Определение по Яффе дает интерференцию с гипербилирубинемией, триглицеридемией, гемоглобином и кетоновыми телами, что приводит к завышению показателей СКФ. Энзиматический метод предпочтителен [2]. В-третьих, сбор суточной мочи у детей для прямого определения клиренса креатинина весьма затруднителен, занимает много времени и является недостаточно точным по сравнению с клиренсом экзогенного маркера [3]. В-четвертых, у новорожденных (особенно у недоношенных) сывороточный креатинин преимущественно отражает уровень материнского, но не неонатального креатинина [4]. В-пятых, у детей старше 2 лет уровни креатинина повышаются пропорционально увеличению массы тела, однако при таком повышении креатинина средние значения СКФ, определяемые с помощью экзогенного маркера, остаются постоянными (~104 мл/мин/1,73 м²) [5]. Поэтому для оценки ренальной функции у неонатальных и педиатрических пациентов необходимы значения референтных интервалов, связанных с возрастом [6]. В-шестых, при белковой диете, нарушениях питания, снижении мышечной массы, заболеваниях печени и при некоторых других патологиях уровни креатинина могут изменяться независимо от СКФ и, тем самым, не отражать ее значения [7].

Креатинин: оценка ренальной функции у новорожденных

Доношенные. Многократно показано, что:

1) у новорожденных уровень сывороточного креатинина высокий (~1,1 мг/дл), что отражает его концентрацию у матери, затем он начинает

снижаться, оставаясь все еще высоким к концу 1-й недели и в течение 2-й недели достигает 0,4 мг/дл; 2) значения креатинина у новорожденных, особенно с очень низкой массой тела занижают реальные значения СКФ; 3) канальцевая секреция креатинина (особенно, при низкой СКФ) и секреция креатинина в кишечник завышают СКФ. В итоге, у новорожденных с нормальным весом и ренальной дисфункцией отношение клиренса креатинина к клиренсу инулина составляет не 1,0, но 1,2–1,3 [8].

Недоношенные. У таких новорожденных сывороточный креатинин сначала повышается в течение 2–4 дней, а потом снижается до 0,4 мг/дл к 2–3-й неделе жизни. Предполагается, что причина такого исходно высокого креатинина – его повышенная тубулярная реабсорбция [9]. Каковы пограничные уровни креатинина для оценки ренальной дисфункции у недоношенных новорожденных? В ретроспективном исследовании трех групп новорожденных: 1) гестационный возраст (ГВ) – 24–27 недель, 2) ГВ – 28–29 недель и 3) ГВ – 30–32 недели, уровни креатинина составляли 1,6, 1,1 и 1 мг/дл соответственно. После поправок на другие факторы было установлено, что у данных групп новорожденных уровни креатинина, превышающие указанные критические значения, связаны с риском летальности в течение 2 лет, составившим 2,06 мг/дл (1,26–3,36 мг/дл) [10].

Педиатрическая СКФ по креатинину

Новорожденные. В идеале, снижение СКФ должно пропорционально отражаться повышением креатинина в сыворотке. Однако вариабельность значений СКФ в популяции новорожденных весьма высока и может достигать, по крайней мере 5-кратной, что только частично объясняется такими переменными факторами, как ГВ, вес при рождении, постнатальный возраст, применение фармацевтических препаратов, задержка развития, перинатальная асфиксия и неточность метода Яффе. По этим причинам у большей части пациентов с фактически субнормальной СКФ уровни креатинина будут находиться в нормальном диапазоне, что ограничивает применение расчета СКФ по креатинину для скрининга ренальных патологий как у неонатальных, так и у педиатрических пациентов [11].

Точность расчета СКФ по креатинину. Традиционно для педиатрических пациентов применяется расчет значений СКФ с помощью формулы Шварца (G.J. Schwartz) [12]. Эта формула дает хорошее соответствие расчетных значений с определенными по экзогенным маркерам у детей с нормальным весом и с нормальной или умеренно сниженной ренальной функцией

(СКФ > 50 мл/мин/1,73 м²). Но при снижении ренальной функции от умеренного до тяжелого (< 50 мл/мин/1,73 м²) эта формула завышает истинные значения СКФ [13].

Усовершенствованная формула Шварца. Исходно эта формула основывается на определении креатинина по Яффе. При применении этой формулы для расчета СКФ согласно креатинину, измеренному энзиматическим методом, она завышает истинные значения СКФ [14]. Усовершенствованная формула Шварца, разработанная специально для определения креатинина энзиматическим методом:

СКФ (мл/мин/1,73 м²) = 0,413 · рост (см) / креатинин сыворотки (мг/дл) [15] показала хорошую точность при сравнении с клиренсом иоталамата у детей с нормальными ренальными функциями [16]. Согласно рекомендациям United States National Kidney Disease Education Program (NKDEP), усовершенствованная формула Шварца является лучшей педиатрической формулой, основанной на креатинине [17].

Цистатин С

Этот белок впервые был обнаружен в 1961 г. сначала в спинно-мозговой жидкости (СМЖ), затем в моче пациентов с тубулярной протеинурией, в 1962 г. – в плазме и в других биологических жидкостях. В 1982 г. было установлено, что этот белок, исходно обозначенный как γ -trace protein, является полипептидом из 120 аминокислотных остатков с молекулярной массой 13,260 kDa [18]. В 1984 г. этот белок получил новое название – цистатин С человека [19].

Функции цистатина С. Он относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен пост- γ -глобулину. Ингибиторная активность цистатина С жизненно необходима для регуляции нормальных физиологических процессов путем ингибирования активностей протеиназ, которые и являются специфическими мишенями его действия. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, он блокирует их активность и, тем самым, осуществляемую ими деградацию внеклеточного матрикса. Таким образом, он стимулирует синтез или распад внеклеточных структур: 1) в стенках сосудов (атеросклероз); 2) при ремоделировании миокарда (сердечная недостаточность, острый коронарный синдром); 3) при инвазивном росте злокачественных опухолей [20–23]. В 1985 г. было показано, что цистатин С может быть индикатором СКФ [24].

Многочисленные исследования показали, что цистатин С: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, и поступает в кровь; 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану; 3) полностью метаболизируется в почках; 4) не секретируется проксимальными почечными канальцами [20–23].

Сывороточные уровни s-цистатина С (s – serum) обусловлены: 1) постоянной скоростью

синтеза, практически не зависящей от возраста, пола, веса; 2) постоянной скоростью выведения из организма, которая зависит: а) преимущественно от ренальных функций, б) повышения уровней из-за ренальной патологии, в) повышения синтеза при сердечной недостаточности и острых коронарных синдромах. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью специальных формул рассчитать значения СКФ [20–23].

Как маркер СКФ сывороточный цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин и клиренс креатинина, так как способен: 1) диагностировать самые ранние изменения СКФ (гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации); 2) отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПН; 3) точно оценивать ренальные функции у педиатрических и гериатрических пациентов; 4) прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения функции почек [20–23].

Референтные уровни цистатина С в сыворотке (мг/мл): мужчины – 0,5–0,96; женщины – 0,57–0,96; дети: < 1 месяца – 1,37–1,89; 1–12 месяцев – 0,73–1,17; > 1 года – 0,51–0,95 [20–23].

Цистатин С в моче – маркер тубулярной дисфункции. Ранее полагалось, что в значимых количествах u-цистатин С в моче (u – urinary) обнаруживаться не должен. В дальнейшем было установлено, что при нарушении тубулярной функции концентрации u-цистатина С могут возрастать до 200 раз, особенно при остром повреждении почек (ОПП). В целом, согласно многочисленным исследованиям: 1) повышенный уровень u-цистатина С – маркер нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах; 2) верхний референтный предел для u-цистатина С не зависит от пола, возраста; 3) его измерение является точным.

Референтные уровни цистатина С в моче (мг/л): в норме – 0,096 ± 0,044; при тубулярных заболеваниях – 4,31 ± 3,85; при гломерулярных заболеваниях – 0,106 ± 0,133 [20–23].

Цистатин С – индикатор СКФ. Действительно, измерения s-цистатина С, проведенные в 1985 г., показали, что его уровни весьма точно коррелируют с СКФ, определяемой с помощью экзогенного маркера [24]. После многочисленных исследований было показано, что цистатин С – это более чувствительный маркер ренальной функции, чем креатинин, особенно в случаях умеренного снижения СКФ, происходящего в т.н. «слепой зоне креатинина» (creatinine blind area) при снижении СКФ от 90 до 60 мл/мин/1,73 м². В этом диапазоне пропорциональности между уровнями креатинина и истинными значениями СКФ нет. Мета-анализ, обобщающий 46 статей и 8 неопубликованных кратких

отчетов, содержащих результаты наблюдений около 4500 пациентов и лиц контрольных групп, показал, что цистатин С дает более точное приближение к реальным значениям СКФ, чем креатинин. Так, коэффициент корреляции концентрации цистатина С с СКФ составлял 0,92 против 0,74 для креатинина. Значения AUC ROC (area under curve of receiver operator characteristic) для цистатина С составляли 0,93 против 0,84 для креатинина [25].

Однократное измерение s-цистатина С позволяет рассчитывать СКФ согласно специальным разработанным формулам, наиболее применяемой из которых является формула Хоука (Hoek): СКФ (мл/мин/1,73 м²) = 80,35/цистатин С (мг/л) – 4,32 [26].

Цистатин С: клиническое значение для неонатологии и педиатрии. У детей созревание гломерулярной функции, оцениваемой с помощью экзогенного маркера, длится примерно до 2 лет, после чего ренальная функция (определяемая как клиренс на 1,73 м²) начинает соответствовать значению, характерному для взрослых [27]. Самая высокая концентрация s-цистатина С (отражающая еще незрелую ренальную функцию и низкую СКФ) обнаруживается в первый день жизни и затем быстро снижается в течение нескольких месяцев [28, 29]. После первого года жизни уровни s-цистатина С остаются стабильными и практически не зависят как у детей, так и у взрослых от пола, роста и веса [28, 30–32].

Доношенные новорожденные. У детей сразу после рождения уровень s-цистатина С значительно выше материнских уровней, что таким образом указывает на его неонатальное происхождение. Через плацентарный барьер цистатин С не проходит. В первые 2 недели происходит быстрое снижение цистатина С, отражающее повышение СКФ, значения которой между 2-й и 4-й неделями составляют 50±10 мл/мин/1,73 м². Через 1 месяц СКФ достигает значений, близких взрослым. Затем на протяжении следующих 3 месяцев происходит более медленное снижение цистатина С, отражающее созревание почек. После 1 года концентрация цистатина С стабилизируется на уровнях, характерных для взрослых лиц. Таким образом, неонатальный s-цистатин С не зависит от материнского, и динамика его уровней у новорожденных коррелирует с созреванием почек [29, 30, 33].

Референтные значения. Доношенные новорожденные. В различных исследованиях были установлены следующие уровни s-цистатина С (мг/л, венозная кровь, время измерения после рождения): 1) от 0 до 3-го дня – от 1,64 до 2,59; от 3-го до 30-го дня – от 1,52 до 2,40 [30]; 2) от 0 дня до 3 месяца – от 0,81 до 2,32 [28]; 3) от 0 до 7-го дня – от 1,36 до 2,23 [29]; 4) в пуповинной крови – 1,36±0,35, на 3-й день – 1,35±0,33 [34]; 5) в пуповинной крови – 1,66±0,2, референтный интервал – 1,26–2,06 [35].

Отметим, что у доношенных новорожден-

ных с перинатальной гипоксией/асфиксией уровни цистатина С (мг/л) в пуповинной крови и в венозной крови через 3 дня после рождения составляли 2,12±0,53 и 1,56±0,32 соответственно против 1,39±0,19 и 1,34±0,21 соответственно в контроле. Предполагается, что для доношенных новорожденных с перинатальной гипоксией/асфиксией s-цистатин С может быть маркером ренального повреждения. Пограничные уровни цистатина С (мг/л, пуповинная кровь) для предсказания ренальной дисфункции составляли: 1,67 (чувствительность – 84%, специфичность – 90%) или 1,69 (чувствительность – 82%, специфичность – 94%) [36].

Недоношенные новорожденные. Масса нефронов у недоношенных новорожденных уменьшена, так как нефрогенез активируется после 36-й недели гестации, и его остановка при преждевременных родах ведет к значительному уменьшению их количества [37, 38]. Ситуация утяжеляется и тем, что при сниженном количестве нефронов весьма высок риск развития острогического повреждения почек (ОПП). 80% всех случаев ОПП, развивающихся у новорожденных, приходится именно на недоношенных новорожденных [39, 40]. В целом гломерулярная фильтрация в фетальной и неонатальной стадии низкая и составляет примерно от трети до четверти уровня, характерного для взрослых индивидов. После рождения она повышается и через 1 месяц у доношенных новорожденных достигает примерно 20 мл/мин/1,73 м² (по инулину). При этом повышение гломерулярной фильтрации у недоношенных новорожденных идет медленнее, чем у доношенных, и удвоение ее значений происходит на 3–4-й неделе после рождения или даже позже. В неосложненных случаях у недоношенных новорожденных СКФ достигает 50 мл/мин/1,73 м² через 1 месяц [41]. В специальном исследовании показано, что у недоношенных новорожденных при ГВ 24–28 недель и 29–36 недель уровни s-цистатина С составляли (мг/л) 1,48 (0,65–3,37) против 1,65 (0,62–4,42) соответственно [28]. В другом исследовании были получены схожие результаты: при ГВ 28–32 недели и 32–36 недель уровни s-цистатина (мг/мл) на 3-й день составляли 1,63 (1,17–2,24) против 1,64 (1,17–2,19) соответственно [42]. Недавно было еще раз подтверждено, что у недоношенных новорожденных уровни s-цистатина С не зависят от ГВ. Так, его уровни (мг/л), измеренные на 3-й день, составляли при ГВ 28–29 недель – 1,34±0,1; при ГВ 30–32 недели – 1,28±0,2; при ГВ 33–34 недели – 1,24±0,2. Отмеченные различия не были статистически достоверными и авторы сделали вывод, что «уровни цистатина С не зависят от гестационного возраста, веса при рождении и пола, корреляции с уровнями креатинина не наблюдалось». В целом «цистатин С является альтернативой для оценки ренальных функций у недоношенных новорожденных» [43].

При наблюдении недоношенных новорож-

денных с ГВ \leq 32 недель, с очень низкой массой тела (<1500 г) было установлено, что средние уровни s-цистатина С (мг/л) составляли: в 1-й день – 1,77 \pm 0,38 и на 3-й день – 1,61 \pm 0,37, указанное снижение было статистически достоверным. Корреляции между цистатином С и креатинином не наблюдалось. Авторы полагают, что «указанные уровни цистатина С могут быть референтными для недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела и что эти уровни не зависят от недели гестации, массы тела и статуса ренальной функции матери» [44].

Таким образом, у недоношенных новорожденных: 1) уровни цистатина С повышены при рождении (как и у доношенных); 2) у недоношенных новорожденных цистатин С выше, чем у доношенных, с наиболее высокими значениями при более низком ГВ; 3) патологии, такие как респираторный дистресс, билатеральные аномалии почек, перинатальная асфиксия, терапия аминогликозидами, ренальная дисфункция или сепсис влияют на уровни цистатина С, но не всегда в ожидаемом направлении [45].

В целом мета-анализ данных, опубликованных между 1990 и 2012 гг., показал, что: 1) уровень цистатина С новорожденных не зависит от материнского и является самым высоким сразу после рождения; 2) в большинстве исследований показано, что в первый день жизни уровни цистатина С находятся в диапазоне от 1 до 2 мг/л; 3) плавно снижаются в течение 1 года и 4) затем остаются постоянными; 5) уровни цистатина С у мальчиков и девочек не различаются и 6) достоверно не зависят от ГВ. При сепсисе, ОПП и врожденных ренальных аномалиях уровни цистатина С повышены [46].

Преимущества цистатина С как неонатального ренального маркера: 1) отсутствие интерференций с билирубином, гемоглобинами и кетоновыми телами; 2) уровни цистатина С не зависят от воспаления, мышечной массы, возраста, пола и статуса питания; 3) цистатин С не проходит через плаценту, его уровни отражают только неонатальную СКФ; 4) динамика цистатина С у новорожденных отражает процесс созревания почек лучше, чем другие маркеры, например, чем сывороточный креатинин [47].

СКФ по цистатину: значение для педиатрии. Формула расчета педиатрической СКФ по сывороточному креатинину была разработана Шварцем (G.J. Schwartz) в середине 70-х годов [12]. Дальнейшие исследования показали, что она завышает значения СКФ по сравнению с измеряемыми по иогексолу, а многочисленные многоцентровые исследования показали, что расчет СКФ по значениям s-цистатина С имеет большую корреляцию с истинными значениями СКФ, определяемыми с помощью экзогенных маркеров. В итоге, были разработаны многочисленные формулы, применение которых позволяет с высокой надежностью рассчитывать значения СКФ согласно однократному измере-

нию концентрации s-цистатина С в сыровотке [20–23].

В 2005 г. Грабб (A. Grubb) с коллегами разработали формулу для расчета педиатрической СКФ на основе s-цистатина С и с поправкой на возраст: СКФ (мл/мин/1,73 м²)=84,69 [цистатин С (мг/л)] – 1,680 • 1,384 если <14 лет [48].

В 2009 г. Шварц (G.J. Schwartz) с коллегами разработали для детей т.н. комбинированную формулу для расчета СКФ, основанную на концентрациях креатинина и цистатина С, на уровне азота мочевины крови, значениях роста с учетом пола ребенка. Данная формула дает лучшее приближение к показателям СКФ, определяемым по экзогенным маркерам: СКФ=39,1 • (рост/креатинин)^{0,516} • 1,8/цистатин С)^{0,294} • (30/азот мочевины крови)^{0,169} • (1,099), если мужской пол • (рост/1,4)^{0,188} [49].

В недавнем исследовании (возраст детей от 2 лет и выше) было установлено, что из всех предлагаемых формул расчета СКФ для педиатрии наиболее пригодна формула Хоука (Hoesk) (80,35/цистатин С – 4,32), а для детей старше 12 лет пригодны формулы расчета СКФ по креатинину Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault) и MDRD [50].

СКФ по цистатину С: значение для неонатологии. В недавнем исследовании недоношенных (ГВ<37 недель) и доношенных новорожденных было установлено, что формулы для расчета СКФ по креатинину занижают значения СКФ, а формулы по цистатину [70,69 (CysC)^{-0,931}] [51] и [75,94 (CysC)^{-1,170}] [52] дают наилучшее совпадение со значениями СКФ, определенными по клиренсу инулина. Доношенные новорожденные имеют более высокую СКФ, чем недоношенные, при этом со значением СКФ положительно коррелировали средние уровни артериального давления и ГВ. Полагается, что «у недоношенных новорожденных цистатин С – лучший индикатор СКФ, чем креатинин» [45].

Таким образом, в данный момент для новорожденных наилучшими формулами расчета СКФ по s-цистатину С могут быть: [70,69 (CysC)^{-0,931}] [51] и [75,94 (CysC)^{-1,170}] [52], а для детей – [80,35/CysC – 4,32] [26].

NGAL – ранний маркер ОПП

Иногда этот маркер называют «ренальным тропонином» [53]. Конечно, прямого отношения к тропонинам, тем более к кардиальным, он не имеет. Но при развитии ОПП его уровень в моче повышается так же быстро, если не быстрее, чем уровень тропонинов в крови при остром инфаркте миокарда.

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) или липокалин 2. Впервые выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, также может синтезироваться в разных органах и выходить в кровоток. *Функции NGAL:* 1) стимулирование про-

лиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных; 2) противодействие бактериальным инфекциям (является бактериостатиком). В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток. При развитии ренальных заболеваний уровни NGAL в сыворотке постепенно возрастают и коррелируют с тяжестью патологии [54–56].

При развитии ОПП: 1) повышается синтез NGAL в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах и других клетках иммунной системы; 2) в сыворотке повышаются уровни s-NGAL (s-serum, сывороточный); 3) повышенные уровни NGAL поступают в почки и реабсорбируются в проксимальных канальцах. Функция повышенного при ОПП сывороточного NGAL – ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах.

Параллельно в почках, в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после их повреждения, происходит локальный массовый синтез NGAL de novo и выход его в мочу. *Функции u-NGAL (u-urinary), синтезированного в почках при ОПП:* 1) антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный урогенитальный тракт; 2) стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте, обычно подвергающемся апоптозу при ишемическом ОПП [54–56].

Таким образом, s-NGAL и u-NGAL – ранние маркеры развития ОПП разной этиологии. Четко и многократно показано: при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня s-NGAL в 7–16 раз, u-NGAL – в 25–1000 раз! Комплексное измерение s-NGAL и u-NGAL дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, своевременную прогностическую информацию о развитии ОПП [54–56].

Референтные уровни u-NGAL у новорожденных. Референтные уровни u-NGAL (нг/мл) составляют: 1) для новорожденных (возраст 1–4 дня): средний уровень – 44,2; медиана – 30,3; диапазон 5,2–137,4; 2) для детей (средний возраст 80,7 (0,63–248) месяцев: средний уровень – 10,2; медиана – 4,6; диапазон – 0,2–146,7. Пограничный уровень (верхний предел нормы) – 117,6 [57].

У недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении весьма часто развивается ОПП. При исследовании таких пациентов, вес 790–1490 г, ГВ 26–33 недели, установлены следующие референтные уровни для u-NGAL (нг/мл): медиана – 5; 95-й процентиль – 50; 99-й процентиль – 120, диапазон – 2–150. Авторы полагают, что «референтные уровни u-NGAL для новорожденных с очень низкой массой тела сходны с таковыми для детей и взрослых» [58].

NGAL при неонатальной и педиатрической кардиохирургии – ранний маркер ОПП. Одна из наиболее актуальных областей измерения u-NGAL – ранняя диагностика развития

ОПП при хирургии с искусственным кровообращением (ИК), которая широко применяется для взрослых пациентов [20–23]. В проспективном исследовании, направленном на выявление ранних маркеров развития ОПП после педиатрической кардиохирургии, было показано, что у детей, у которых после операции развивалось ОПП (сывороточный креатинин повышался на 50% и более, что обнаруживалось только через 2–3 дня после хирургического вмешательства), уровни u-NGAL (мкг/л) в течение 2 ч после ИК повышались от 1,6 до 147(!), а уровни s-NGAL – от 3,2 до 61. Статистический анализ показал, что «уровень u-NGAL через 2 ч после ИК – самый сильный и независимый предиктор ОПП. При пограничном уровне 50 мкг/л значение AUC ROC составляло 0,998, чувствительность – 1,00 и специфичность – 0,98» [59].

В аналогичном наблюдении показано, что у детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство с ИК, в частности, у тех, у кого после ИК развилось ОПП, сывороточный креатинин повышался через 2–3 дня после ИК, а уровни p-NGAL (p – plasma) через 2 ч после ИК повышались в 3 раза и оставались высокими весь период наблюдения. У детей без развития ОПП также в течение первых 2 ч происходило повышение p-NGAL, но его уровни приходили к норме через 12 и 24 ч. После многофакторного анализа было установлено, что «p-NGAL – сильный предиктор развития ОПП у педиатрических пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с ИК. При измерении через 2 ч после ИК, при пограничном уровне 150 нг/мл чувствительность составляла 0,96, специфичность – 0,84. Повышенный через 12 ч после ИК уровень p-NGAL сильно коррелировал со смертностью» [60]. В другом исследовании после наблюдения новорожденных и детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство с ИК, рекомендуемые пограничные уровни (нг/мл) для раннего (через 2 ч после ИК) выявления ОПП составляли: для новорожденных: p-NGAL – 100, u-NGAL – 185, для не новорожденных – p-NGAL и u-NGAL – 50 нг/мл [61].

NGAL – предиктор контраст-индуцированной нефропатии. При наблюдении пациентов с врожденными пороками сердца (возраст 0–18 лет), перенесших катетеризацию сердца и ангиографию с применением иоверсол (ioversol), контраст-индуцированная нефропатия (КИН), диагностируемая по повышению сывороточного креатинина на 50%, была выявлена только через 6–24 ч после введения контрастного вещества. Повышение u-NGAL (нг/мл) при развитии КИН происходило через 2 ч после введения контрастного вещества и составляло: для u-NGAL – 135±32 против 11,6±2 без развития КИН; для p-NGAL – 151±34 против 36±4. Предлагаемый пограничный уровень 100 нг/мл (через 2 ч после введения контрастного вещества) имел для u-NGAL чувствительность 73% и специфичность 100%, для p-NGAL – 73 и 100% соответственно [62].

NGAL – предиктор ОПП при ожогах. При наблюдении детей, поступивших с ожогами, у 27% в течение 48 ч развилось ОПП. При поступлении пограничные уровни (нг/мл) для s-NGAL – 315 и u-NGAL являлись предикторами ОПП, с чувствительностью и специфичностью – 71,4 и 83,3% соответственно и 93,3 и 93,7% соответственно [63].

NGAL – ранний маркер перинатальной асфиксии. При наблюдении недоношенных новорожденных (ГВ ≤ 37 недель) у 34% развилась перинатальная асфиксия, при этом уровни s-NGAL в пуповинной крови составляли 122,5 против 24,3 нг/мл в контрольной группе. Авторы полагают, что указанные уровни s-NGAL «могут быть ранним маркером перинатальной асфиксии новорожденных» [64].

У неонатальных и педиатрических пациентов:

- измерение уровней цистатина С в крови и в моче обеспечивает дифференциальную диагностику гломерулярной и тубулярной дисфункции;

- однократное измерение уровней цистатина С в крови позволяет по специальным формулам рассчитывать значения СКФ;

- измерение уровней NGAL в моче и в крови позволяет выявлять раннее развитие ОПП.

Измерение концентраций цистатина С и NGAL проводится на биохимических анализаторах с помощью диагностических реагентов, имеющих международную стандартизацию и зарегистрированных в МЗ РФ [65].

Литература

1. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin. Chem. 1992; 38 (10): 1933–1953.
2. Allegaert K, Kuppens M, Mekahli D, et al. Creatinine reference values in ELBV infants: impact of quantification by Jaffe or enzymatic method. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012; 25: 1678–1681.
3. Brochner-Mortensen J, Rohbrandt K, Lauritzen RB. Precision of single injection [51Cr]EDTA plasma clearance and endogenous creatinine clearance determinations in children. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1977; 37 (7): 625–629.
4. Kuppens M, George I, Lewi L, et al. Creatinaemia at birth is equal to maternal creatinaemia at delivery: does this paradigm still hold? J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012; 25: 978–980.
5. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Revisiting normal (51) Crethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006; 33 (12): 1477–1482.
6. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. Clin. Chim. Acta. 2008; 396 (1–2): 49–55.
7. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr. Clin. North Am. 1987; 34 (3): 571–590.
8. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics. 1999; 103: e49.
9. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or =32 weeks. Pediatr. Nephrol. 2000; 15: 119–1124.
10. Bruel A, Roze JC, Flamant C, et al. Critical serum creatinine values in very preterm newborns. PLoS One. 2013; 8 (12): e84892.
11. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int. 1985; 28 (5): 830–838.
12. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr. Clin. North Am. 1987; 34: 571–590.
13. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, et al. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. Pediatr. Nephrol. 1996 10 (6): 709–711.
14. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 4: 1832–1843.
15. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20: 629–637.
16. Staples A, LeBlond R, Watkins S, et al. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. Pediatr. Nephrol. 2010; 25: 2321–2326.
17. National Kidney Disease Education Program (NKDEP);

GFR Calculator for Children: Bedside IDMS-traceable Schwartz GFR Calculator for Children. April 25, 2012. Available from: <http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators/children-conventional-unit.asp>.

18. Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adeno-hypophysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982; 79 (9): 3024–3027.
19. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gammatrace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984; 120 (2): 631–636.
20. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2010; 5 (36): 23–31.
21. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2011; 1 (37): 27–38.
22. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 3. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2011; 2 (38): 31–39. [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Cystatin_C_Rev_Site\(2\).pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Cystatin_C_Rev_Site(2).pdf)
23. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. Am. J. Kidney Dis. 2013; 62 (3): 595–603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755100/pdf/nihms483055.pdf>
24. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985; 45 (2): 97–101.
25. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am. J. Kidney Dis. 2002; 40: 221–226.
26. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol. Dial. Transplant. 2003; 18 (10): 2024–2031.
27. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Revisiting normal (51) Crethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006; 33 (12): 1477–1482.
28. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Arch. Dis. Child. 2000; 82 (1): 71–75.
29. Harmoinen A, Yliven E, la-Houhala M, et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. Pediatr. Nephrol. 2000; 15 (1–2): 105–108.
30. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. Pediatr. Nephrol. 1998; 12 (2): 125–129.
31. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as

a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin. Nephrol.* 1998; 49 (4): 221–225.

32. *Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, et al.* Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin. Chem.* 1999; 45 (10): 1856–1858.

33. *Novo AC, Sadeck Ldos S, Okay TS, et al.* Longitudinal study of Cystatin C in healthy term newborns. *Clinics.* 2011; 66: 217–220.

34. *Bahar A, Yilmaz Y, Unver S, et al.* Reference values of umbilical cord and third-day cystatin C levels for determining glomerular filtration rates in newborns. *J. Int. Med. Res.* 2003; 31 (3): 231–235.

35. *Bokenkamp A, Dieterich C, Dressler F, et al.* Fetal serum concentrations of cystatin C and α_2 -microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: 468–475.

36. *Treiber M, Gorenjak M, Pecovnik Balon B.* Serum cystatin-C as a marker of acute kidney injury in the newborn after perinatal hypoxia/asphyxia. *Ther. Apher. Dial.* 2014; 18 (1): 57–67.

37. *Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, et al.* Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004; 7: 17–25.

38. *Faa G, Gerosa C, Fanni DT, et al.* Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2010; 23 (Suppl. 3): 129–133.

39. *Abitbol CL, Bauer CR, Montan EB, et al.* Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 887–893.

40. *Ashkenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL.* Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 265–274.

41. *van der Heijden AJ, Grose WF, Ambagtsheer JJ, et al.* Glomerular filtration rate in the preterm infant: the relation to gestational and postnatal age. *Eur. J. Pediatr.* 1988; 148: 24–28.

42. *Bariciak E, Yasin A, Harrold J, et al.* Preliminary reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term neonates. *Clin. Biochem.* 2011; 44: 1156–1159.

43. *Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON.* Reference intervals of serum cystatin C for determining cystatin C-based glomerular filtration rates in preterm neonates. *Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26 (15): 1474–1478.

44. *Demirel GL, Celik IH, Canpolat FE, et al.* Reference values of serum cystatin C in very low-birthweight premature infants. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (1): e4–7.

45. *Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG.* Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J. Pediatr.* 2014; 164 (5): 1026–1031.

46. *Kandasamy Y, Smith R, Wright IM.* Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14 (3): 318–322.

47. *Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J.* Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014; 5: 1–6.

48. *Grubb A, Nyman U, Bjork J, et al.* Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin. Chem.* 2005; 51: 1420–1431.

49. *Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 200; 20 (3): 629–637.

50. *Zachwieja K, Korohoda P, Kwinta-Rybicka J, et al.* Which equations should and which should not be employed in calculating eGFR in children? *Adv. Med. Sci.* 2014; 60 (1): 31–40.

51. *Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al.* Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012; 82: 445–453.

52. *Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, et al.* Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 221–230.

53. *Devarajan P.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (12): 3737–3743.

54. *Вельков В.В.* NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. *Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал.* 2011; 4 (40): 24–43.

55. *Haase-Fielitz AL, Haase M, Devarajan P.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann. Clin. Biochem.* 2014; 51 (Pt. 3): 335–351.

56. *Singer E, Marko L, Paragas N, et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol. (Oxf).* 2013; 207 (4): 663–672.

57. *Cangemi G, Storti S, Cantinotti M, et al.* Reference values for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in pediatric age measured with a fully automated chemiluminescent platform. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51 (5): 1101–1105.

58. *Huynh TK, Bateman DA, Parravicini E, et al.* Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatr. Res.* 2009; 66 (5): 528–532.

59. *Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231–1238.

60. *Dent C, Ma Q, Dastrala S, et al.* Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: A prospective uncontrolled cohort study. *Crit. Care.* 2007; 11: R127.

61. *Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J. Pediatr.* 2011; 158 (6): 1009–1015.

62. *Hirsch R, Dent C, Pfrim H, et al.* NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22 (12): 2089–2095.

63. *Yavuz S, Anarat A, Acarturk S, et al.* Neutrophil gelatinase associated lipocalin as an indicator of acute kidney injury and inflammation in burned children. *Burns.* 2014; 40 (4): 648–654.

64. *Surmiak P, Baumert M, Fiala M, et al.* Umbilical cord blood NGAL concentration as an early marker of perinatal asphyxia in neonates. *Ginekol. Pol.* 2014; 85 (6): 424–427.

65. http://www.diakonlab.ru/market/biohimiya/reagenty_i_kontronye_materialy/immunoturbidimetricheskie_reagenty/diasys/#ciatatin